

三种常用驱梅药物治疗早期梅毒的有效性及其安全性分析

林维嘉¹ 林燕琼²

(1. 厦门大学附属第一医院 皮肤科, 福建 厦门 361003; 2. 厦门大学附属第一医院 药学部, 福建 厦门 361003)

[摘要] 目的 观察 3 种驱梅药物治疗早期梅毒的临床治疗效果。方法 选取 2007 年 1 月~2013 年 3 月厦门大学附属第一医院门诊收治的早期梅毒患者共 90 例。随机将入选患者分为 3 组, 分别是苄星青霉素组、克拉霉素组以及阿奇霉素组。观察比较 3 组患者的治疗效果, 包括皮损的改善起效时间、皮损的痊愈时间及 TRUST 转阴情况。结果 3 组患者驱梅药物在二期梅毒治疗的平均皮损起效时间显示, 苄星青霉素组与克拉霉素组、克拉霉素组与阿奇霉素组间比较差异均有统计学意义 ($t = 14.603, P < 0.05$; $t = 12.682, P < 0.05$); 而无论在二期梅毒治疗或三期梅毒治疗, 3 组患者的平均皮损痊愈的时间对比均没有显著性差异, 二期梅毒患者平均皮损起效时间比较差异无统计学意义。苄星青霉素和克拉霉素的 TRUST 转阴率为 100%, 阿奇霉素的转阴率为 96.7%, 但差异无统计学意义。结论 苄星青霉素、克拉霉素和阿奇霉素的治疗效果相当, 对于青霉素过敏的患者可以考虑采用克拉霉素和阿奇霉素进行早期梅毒治疗, 能够取得满意的治疗效果。

[关键词] 驱梅药物; 早期梅毒; 苄星青霉素; 克拉霉素; 阿奇霉素

[中图分类号] R453 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-1678(2015)03-0109-03

Effectivity and safety of three common antisiphilic drugs in treatment of early syphilis

LIN Wei-jia¹, LIN Yan-qiong²

(1. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 3610032, China;

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 3610032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of three antisiphilic drugs in the treatment of early syphilis. **Methods** From January 2007 to March 2013, 90 cases early syphilis in department of dermatology of our hospital were selected and randomly divided into three groups: benzathine penicillin group, clarithromycin group and azithromycin group. The efficacy including the onset time of improvement, recovery time of skin lesions and TRUST negative conversion rate were compared in three groups. **Results** The onset time of skin lesions improvement in patients with primary syphilis result showed that there was significant difference between benzathine penicillin and clarithromycin ($t = 14.603, P < 0.05$), clarithromycin and azithromycin ($t = 12.682, P < 0.05$). While in the treatment of primary syphilis and secondary syphilis, there were no significant differences among recovery time of skin lesions. And there were no significant differences the onset time of skin lesions improvement in treatment of secondary syphilis among three groups. The TRUST negative conversion rates of benzathine penicillin and clarithromycin both were 100%, and azithromycin was 96.7%, with no significant difference. **Conclusion** The antisiphilic efficacy of three drugs are similar. The patients allergic to penicillin may be treated with clarithromycin or azithromycin, who would acquire a satisfied result.

[Keywords] antisiphilic drugs; early syphilis; benzathine penicillin; clarithromycin; azithromycin

梅毒是一种慢性经典的性传播疾病。梅毒早期主要会对患者的皮肤、粘膜等造成损害。梅毒的晚期则会侵犯患者的心血管系统以及中枢神经系统等^[1-3]。梅毒的早期治疗效果显著, 根治率高。梅毒的发病率出现逐年增加的趋势, 梅毒感染率的升高严重危害社会公共卫生秩序, 对社会经济、人体健康造成严重影响。青霉素是治疗早期梅毒的主要药物, 采用青霉素开始治疗梅毒时不能使用大剂量, 否则易发生赫氏反应。青霉素虽然

是梅毒的特效药物, 但其具有一定的局限性, 部分患者对青霉素过敏, 导致不能使用青霉素进行治疗。因此寻找青霉素的替代药物用于早期梅毒的治疗, 以及控制梅毒传播有着积极的意义。目前临床上较为常用的抗菌药物主要包括头孢类药物、红霉素类药物以及四环素类药物等。本文比较 3 种常见的驱梅药物——苄星青霉素、克拉霉素以及阿奇霉素对早期梅毒的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 1 月~2013 年 3 月厦门大学附属第一医院门诊收治的早期梅毒患者共 90 例。所有患者均充分了解参加此次研究的利弊, 愿意配合此次研究的各项工作,

资助项目: 中华医学会 2014 年度中青年医师扶持计划(20140519)

作者简介: 林维嘉, 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 过敏性皮肤病、性传播疾病等, E-mail: fjxmwjia@126.com。

并签署知情同意书,该方案获得医院伦理委员会的审查批准。患者年龄在19~58岁之间,其中男性患者58例,女性患者32例。入选患者均确诊为早期梅毒,患者病程在22天~3个月之间。其中一期梅毒患者46例,二期梅毒患者44例。一期梅毒患者的主要临床表现是硬下疳、淋巴结肿大;二期梅毒患者的临床症状主要是斑疹、丘疹、斑丘疹、扁平湿疣等。所有病例甲苯胺红非加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)和梅毒螺旋体颗粒凝聚实验(treponema pallidum particle aggregation, TPPA)均阳性。无早期潜伏梅毒患者入选。根据治疗用药的不同将患者分为3组,分别是苄星青霉素组($n=30$),其中男19例,女11例,年龄(44.6 ± 4.2)岁,一期梅毒患者14例,二期梅毒患者16例,病程(1.6 ± 0.3)月;克拉霉素组($n=30$),其中男19例,女11例,年龄(44.5 ± 4.2)岁,一期梅毒患者15例,二期梅毒患者15例,病程(1.7 ± 0.5)月;阿奇霉素组($n=30$),其中男20例,女10例,年龄(44.3 ± 4.4)岁,一期梅毒患者15例,二期梅毒患者15例,病程(1.7 ± 0.4)月。3组患者在年龄、性别、梅毒分期以及病程等差异均无统计学意义。

1.2 治疗方法 入选90例患者采用驱梅药物进行治疗,根据分组不同采用不同的驱梅药物,观察3组患者治疗效果。其中苄星青霉素组30例患者采用每次肌肉注射苄星青霉素(江西东风药业股份有限公司生产,国药准字H36020222)240万U,每周1次,治疗周期为3周。克拉霉素组患者采用口服方式,每次服用克拉霉素(宜昌长江药业有限公司生产,国药准字H20046345)0.5g,每天服药2次,治疗周期为2周;阿奇霉素组患者亦采用口服方式,治疗开始的第1天服用1g的阿奇霉素

(上海信宜天平药业有限公司生产,国药准字H20066557),第2天开始减少到0.5g,每天服药1次。连续服药2周。

入选患者在开始治疗前均需要进行血清TRUST定量检测。患者在治疗后的1、3、6、9、12个月进行血清RPR滴度检测。记录3组患者临床表现改善情况以及TRUST的转阴情况。

1.3 观察指标 观察3组患者的临床表现,包括皮损改善起效时间和皮损痊愈时间,以及患者的血清TRUST转阴时间等。

1.4 统计学方法 本文的所有临床研究数据均采用SPSS17.0的统计学软件进行分析和处理,其中正态计量数据用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,多组计量数据采用单因素方差分析;计数数据用率表示,并采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 时再采用LSD两两比较;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现改善情况 对比3组患者的在接受治疗后,其临床表现的改善情况,主要观察3组皮损的改善起效时间以及皮损的痊愈时间。3组患者驱梅药物在一期梅毒治疗的平均皮损起效时间采用方差分析,结果表明组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),克拉霉素的最短,其次是苄星青霉素。再采用LSD进行组间两两比较,结果显示,苄星青霉素组与克拉霉素组、克拉霉素组与阿奇霉素组间比较差异均有统计学意义($t = 14.603, P < 0.05; t = 12.682, P < 0.05$);而无论在一期梅毒治疗或二期梅毒治疗,3组患者的平均皮损痊愈的时间对比差异均没有统计学意义,二期梅毒患者平均皮损起效时间比较差异无统计学意义,见表1。

表1 3种常用驱梅药物的临床表现改善情况比较($\bar{x} \pm s, \mu$)

Tab. 1 Comparison of symptoms improvement of three common antisiphilic drugs($\bar{x} \pm s, \mu$)

组别	一期梅毒			二期梅毒		
	例数	平均皮损起效时间	平均皮损痊愈时间	例数	平均皮损起效时间	平均皮损痊愈时间
苄星青霉素	19	1.68 ± 0.02	3.60 ± 0.01	11	2.18 ± 0.03	5.02 ± 0.02
克拉霉素	12	0.90 ± 0.01	3.64 ± 0.03	18	1.89 ± 0.02	4.88 ± 0.02
阿奇霉素	15	1.78 ± 0.03	3.72 ± 0.02	15	2.24 ± 0.04	4.10 ± 0.03
F值		5.29	1.52		0.25	0.87
P值		$P < 0.05$	$P > 0.05$		$P > 0.05$	$P > 0.05$

2.2 TRUST转阴时间对比 对比3组患者TRUST转阴情况,观察3组患者在治疗后的1个月、3个月、6个月、9个月以及12个月的TRUST转阴情况。苄星青霉素和克拉霉素的转阴率为100%,阿奇霉素的转阴率为96.7%,组间比较差异无统计学意义。见表2。

表2 3组患者TRUST转阴率对比[n(%)]

Tab. 2 Comparison of TRUST negative conversion rate in three groups[n(%)]

组别	例数	3个月	6个月	9个月	12个月	未转阴
苄星青霉素	30	3(10.0)	6(20.0)	16(53.3)	5(16.7)	0
克拉霉素	30	3(10.0)	7(23.3)	13(43.3)	7(23.3)	0
阿奇霉素	30	2(6.67)	8(26.7)	15(50.0)	4(13.3)	1(3.33)
χ^2 值		3.252	5.212	4.933	2.122	3.502
P值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

梅毒螺旋体入侵人体后会对全身的各个器官造成侵犯,产生多种临床表现。梅毒早期的皮疹不典型。在临床上常常会造成误诊或者漏诊的情况。早期梅毒主要分为一期、二期梅毒以及早期潜伏梅毒。青霉素是梅毒治疗的首选药物^[4]。根据统计数据显示,梅毒感染的发病率呈现逐年上升的趋势^[5],早期梅毒的治疗是控制梅毒进一步传播的有效方法和措施。

目前梅毒螺旋体仍未发现有对青霉素耐药的菌株。但临床实际运用时,有部分患者会对青霉素出现严重的过敏反应,导致这部分患者不能采用青霉素作为其早期梅毒治疗的药物^[6-7]。根据本文的研究结果表明,阿奇霉素和克拉霉素对于早期梅毒的治疗效果与苄星青霉素的治疗效果相当。本文3组患者的治愈率对比差异均没有统计学意义,说明3种药物对于早期梅毒治疗效果没有统计学意义。

梅毒的早期治疗原则主要是早诊断,应及时给予正规的驱梅治疗^[7]。对于早期梅毒患者,采用青霉素治疗约有 90% 的患者能根治^[9-10]。并且研究结果显示,早期梅毒越早治疗其效果也相对较好^[11]。一般临床上采用青霉素进行梅毒的早期治疗,其取得的临床效果较为满意,临床治愈率高,药物不良反应低,安全性相对较高^[12]。

苄星青霉素属于长效青霉素,苄星青霉素在被组织吸收后能够缓慢释放药物,使得患者体内有效血药浓度能维持在 1 周左右,减少给药次数并且能够有较好的疗效。克拉霉素是红霉素的衍生物,对胃酸稳定,口服吸收好。阿奇霉素亦是红霉素的衍生物,属于大环内酯类的抗生素。阿奇霉素口服稳定并且其口服生物利用度高,口服后其血药浓度能够维持较高的浓度,组织穿透性高^[13-15]。本文的结果显示,阿奇霉素对早期梅毒的治疗效果与另外 2 组苄星青霉素和克拉霉素的效果相当。此结果对于部分患者尤其是孕妇是有重要意义的。由于阿奇霉素对孕妇是相对安全,这对青霉素过敏或者是孕妇等不能使用青霉素治疗的患者是一种较好的替代疗法。这和李军^[16]的观察结果一致。

综上所述,克拉霉素以及阿奇霉素对早期梅毒的治疗与苄星青霉素的治疗效果相当,临床上可以根据患者的实际情况选择合适的治疗药物。■

参考文献

- [1] 赖芸沂,车雅敏. 4 种常用驱梅药物治疗早期梅毒的疗效评价[J]. 中国性科学 2012 21(2):23-27.
- [2] 袁小波. 抗生素治疗早期梅毒 98 例疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012 19(27):180-181.
- [3] Blencowe H, Cousens S, Kamb M, et al. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality[J]. BMC Public Health 2011, 11(Suppl 3):S9.
- [4] 谢小敏. 两种药物治疗早期梅毒临床疗效分析[J]. 医学信息(下旬刊) 2013 26(12):504.
- [5] Chen ZQ, Zhang GC, Gong XD, et al. Syphilis in China: results of a national surveillance programme [J]. Lancet, 2007, 369 (9556): 132-138.
- [6] 梁思,宋佩华. 头孢曲松治疗早期梅毒的 Meta 分析[J]. 中国性科学 2013 22(4):52-53 60.
- [7] 门佩璇,龚向东. 头孢曲松治疗早期梅毒疗效的系统评价与 Meta 分析[J]. 中华皮肤科杂志 2013 46(12):892-895.
- [8] 李伟华. 头孢曲松治疗早期梅毒 30 例疗效观察[J]. 中国中医药咨讯 2011 3(15):344.
- [9] 王燕. 苄星青霉素、头孢三嗪治疗早期梅毒效果观察[J]. 山东医药 2011 51(26):84-85.
- [10] 黎伟珍,张弘,莫令君,等. 两种药物治疗早期梅毒的疗效比较[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志 2012 11(2):124.
- [11] 宋珍珍,杜恒,马彬,等. 100 例早期梅毒诊治分析[J]. 医学信息(下旬刊) 2011 24(12):172-173.
- [12] Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W, et al. Syphilis Treatment Response Among HIV-Discordant Couples in Zambia and Rwanda[J]. Clin Infect Dis 2013 56(12):1829-1837.
- [13] Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Bull World Health Organ 2013 91(3):217-226.
- [14] Seña AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of Serological Cure and Serofast State After Treatment in HIV-Negative Persons With Early Syphilis[J]. Clin Infect Dis 2011 53(11):1092-1099.
- [15] De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and Clinical Management [J]. Infect Dis Obstet Gynecol 2012:430585.
- [16] 李军. 不同药物治疗早期梅毒感染临床效果分析[J]. 实用预防医学 2012 19(11):1705-1706.

(编校:王俨俨)

(上接第 108 页)

参考文献

- [12] Alam Mehrjerdi Z, Abarashi Z, Mansoori S, et al. Methamphetamine use among Iranian heroin kerack-dependent women: implications for treatment [J]. Int J High Risk Behav Addict 2013 2(1):15-21.
- [13] 钟慧军,彭亮,徐惠娟,等. 多巴胺受体基因多态性与海洛因依赖的关联性研究[J]. 中国现代医学杂志 2012 22(17):44-48.
- [14] Silva-Torres LA, Lyvia Alvarez J, Ortiz JG, et al. Toxic effects of xylazine on endothelial cells in combination with cocaine and 6-monoacetylmorphine [J]. Toxicol In Vitro 2014 28(7):1312-1319.
- [15] Eriksen JL, Druse MJ. Potential involvement of S100B in the protective effects of a serotonin-1a agonist on ethanol-treated astrocytes [J]. Brain Res 2001 128(2):157-164.
- [16] 刘霞,梁文妹. 海洛因依赖对大鼠回肠 5-羟色胺、生长抑素及 P 物质免疫反应细胞的影响[J]. 解剖学杂志 2012 35(1):23-26.
- [17] 王儒芳. 从负性情绪记忆调控角度探索心理干预海洛因戒毒的新思路[J]. 辽宁中医杂志 2012 39(8):1492-1494.
- [18] 杨玉祥,刘新民,李秀,等. 海洛因依赖者心理健康在戒毒次数上的变化规律及其影响因素分析[J]. 中国当代医药 2013 20(6):6-8.
- [19] 赖苗军,孙安娜,唐甩恩,等. 利培酮慢性给药对条件性线索激发大鼠海洛因觅食行为的影响[J]. 中国药理通讯 2008 25(3):39.

(编校:王俨俨,谭玲)